

Fingolimod – Checklista för förskrivare

Sammanfattning av rekommendationer före, under och efter behandling med fingolimod.

Att tänka på vid val av patienter för fingolimod

Fingolimod är lämpligt för vuxna och pediatrika patienter (≥10 år) för behandling av mycket aktiv skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS).

Fingolimod är indicerat som sjukdomsmodifierande behandling i monoterapi vid mycket aktiv, skovvis förlöpande multipel skleros, för följande grupper av vuxna patienter och pediatrika patienter i åldern 10 år och äldre:

- Patienter med högaktiv sjukdom trots en fullständig och adekvat behandling med åtminstone en sjukdomsmodifierande behandling

eller

- Patienter med snabb utveckling av svår skovvis förlöpande multipel skleros, definierat som två eller flera funktionsnedsättande skov under ett år och en eller flera gadoliniumladdande lesioner vid magnetisk resonanstomografi (MRT) av hjärnan eller en avsevärd ökning av T2-lesioner jämfört med en nyligen utförd MRT.

Rekommendationer för handläggning av patienter som behandlas med fingolimod

Viktiga åtgärder och saker att tänka på när du startar, fortsätter eller avbryter behandlingen.

Innan behandlingen påbörjas	
☐	Fingolimod är kontraindicerat för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass C). Initiera inte fingolimod till patienter med detta tillstånd.
☐	Fingolimod är kontraindicerat vid misstänkt eller bekräftad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)
☐	Fingolimod är kontraindicerat för patienter som har immunbristsyndrom; ökad risk för opportunistiska infektioner, inklusive patienter med nedsatt immunförsvar, eller svåra aktiva infektioner, aktiva kroniska infektioner (hepatit, tuberkulos); Initiera inte fingolimod till patienter med något av dessa tillstånd.
☐	Fingolimod är kontraindicerat vid vissa kardiovaskulära tillstånd: Nylig hjärtinfarkt, instabil angina pectoris, stroke/transitorisk ischemisk attack (TIA) eller dekompenenserad hjärtsvikt (senaste 6 månaderna), svår hjärtsvikt (NYHA klass III-/IV-hjärtsvikt), allvarliga hjärtarytmier, som kräver antiarytmisk behandling med

Innan behandlingen påbörjas	
	antiarytmiska läkemedel av klass Ia eller klass III; höggradiga AV-block eller sjuk sinusknuta utan pacemaker, samt QTc-intervall ≥ 500 ms vid behandlingsstart;
☐	Skjut upp behandlingsstart hos patienter med svår aktiv infektion tills infektionen har läkt ut.
☐	Fastställ aktuella (högst 6 månader gamla) transaminas- och bilirubinnivåer.
☐	Fastställ aktuell (högst 6 månader eller efter utsättning av tidigare behandling), fullständig blodstatus. LPK <0.2 före start är kontraindicerat.
☐	Säkerställ att patienter genomgått en MRT (normalt inom 3 månader) inför initiering av fingolimodbehandling.
☐	Informera fertila kvinnor (inklusive tonårsflickor och deras föräldrar/vårdnadshavare) om att fingolimod är kontraindicerat hos gravida kvinnor och fertila kvinnor som inte använder en effektiv preventivmetod, och om de allvarliga riskerna för fostret vid behandling med fingolimod.
☐	Fingolimod är teratogent. Bekräfta ett negativt graviditetstest hos fertila kvinnor (inklusive tonårsflickor) före behandlingsstart och upprepa med lämpliga mellanrum under behandlingen.
☐	Informera fertila kvinnor (inklusive tonårsflickor och deras föräldrar/vårdnadshavare) om att de måste undvika att bli gravida och använda en effektiv preventivmetod både under behandlingen och i 2 månader efter att behandlingen har avslutats. Patientkortet med graviditetsinformation kan användas som stöd.
☐	Undvik samtidig administrering av antineoplastiska, immunmodulerande eller immunsuppressiva terapier på grund av risk för additiva immunsystemeffekter. Av samma skäl ska ett beslut att använda långvarig, samtidig behandling med kortikosteroider fattas efter noggrant övervägande.
☐	HPV-infektion, inklusive papillom, dysplasi, vårtor och HPV-relaterad cancer, har rapporterats under behandling med fingolimod efter marknadsgodkännandet. Cancerscreening, inklusive cellprov, och vaccination mot HPV-relaterad cancer rekommenderas enligt standardbehandling.
☐	Kontrollera status med avseende på antikroppar mot varicella zoster-virus (VZV) hos patienter som inte har en av vårdpersonal bekräftad anamnes på vattkoppor eller dokumentation av en komplett VZV-vaccinationsserie. Vid negativt resultat rekommenderas en komplett vaccinationsserie med varicellavaccin och senareläggning av behandlingsstarten med 1 månad för att säkerställa full effekt av vaccinationen.
☐	Utför en oftalmologisk bedömning hos patienter med anamnes på uveit eller diabetes mellitus.

Innan behandlingen påbörjas

☐	Gör en hudundersökning. Patienter ska remitteras till en hudläkare om misstänkta lesioner som kan tyda på basalcellscancer eller andra kutana neoplasmer (inklusive malignt melanom, skivepitelcancer, Kaposi sarkom och merkelcellskarcinom) upptäcks.
☐	Ge alla patienter, deras föräldrar och vårdnadshavare <i>guiden för patienter, föräldrar och vårdnadshavare</i> .
☐	Ge <i>Patientkort med graviditetsinformation</i> till alla patienter i fertil ålder, inklusive tonårsflickor och deras föräldrar/vårdnadshavare.

Initiera behandling

Fingolimod är kontraindicerat för patienter med hjärtsjukdomar. Initiera inte fingolimod till patienter med hjärtsjukdomar eller som tar läkemedel som fingolimod är kontraindicerat mot. Vid behandlingsstart framkallar fingolimod en sänkning av hjärtfrekvensen som kan orsaka fördröjd atrioventrikulär överledning. Alla patienter måste övervakas i minst 6 timmar under behandlingsstarten.

Monitoreringskrav

Behandling ska endast övervägas efter en risk-nyttabedömning och konsultation med kardiolog.

Sinoatrialt block, tidigare symtomatisk bradykardi, återkommande synkope, signifikant förlängning av QT-intervallet*, historia av hjärtstopp, okontrollerad hypertoni eller svår sömnapné.

- Förlängd övervakning, åtminstone över natten rekommenderas
- Konsultera kardiolog angående lämplig förstadosövervakning

Behandling med betablockerare, kalciumflödeshämmare som minskar hjärtfrekvensen** eller andra substanser som kan minska hjärtfrekvensen***.

- Konsultera kardiolog angående möjligheten att byta till läkemedel som inte sänker hjärtfrekvensen
- Om det inte är möjligt att ändra medicineringen ska övervakningen förlängas åtminstone över natten
- Säkerställ att patienten inte samtidigt tar antiarytmika av klass Ia eller klass III

Proceduren ska också följas för pediatrika patienter när dosen höjs från 0,25 mg till 0,5 mg fingolimod en gång dagligen**.**

Proceduren ska också följas vid återinsättning av fingolimod, om behandlingsuppehållet har varit:

- En dag eller mer under de första 2 veckorna av behandlingen
- Mer än 7 dagar under veckorna 3 och 4 av behandlingen
- Mer än 2 veckor efter den första behandlingsmånaden.

* (QTc > 470 ms [kvinnor], QTc > 460 ms [flickor] eller > 450 ms [pojkar och män])

** Inkluderar verapamil och diltiazem.

*** Inkluderar ivabradin, digoxin, kolinesterashämmare och pilokarpin

**** Den rekommenderade dosen för pediatrika patienter (i åldern 10 år och äldre) på 0,25 mg en gång om dagen (vid kroppsvikt ≤40 kg) eller 0,5 mg en gång om dagen (vid kroppsvikt > 40 kg) ska användas vid återinsättning eftersom andra doseringar inte är rekommenderade.

Övervaka under minst 6 timmar

Efter första dos och vid återinsättning efter behandlingsuppehåll eller ökning av dygnsdosering:

- ☐ Registrera utgångsvärden för EKG och BT
- ☐ Övervaka patienten under 6 timmar efter första dosen av fingolimod för tecken och symtom på bradykardi, med kontroll av puls och blodtryck varje timme. Om patienten får symptom, fortsätt övervakningen tills de avklingat. Kontinuerlig (realtids-) EKG-övervakning rekommenderas under hela 6-timmarsperioden.
- ☐ Registrera EKG efter 6 timmar

Algoritm för behandling efter övervakningsperioden

☐ Behövde patienten farmakologisk intervention någon gång under övervakningsperioden?	Nej Ja -> Förlängd övervakning över natten på en vårdinrättning. Upprepa förstadosövervakningen även vid andra dosen fingolimod.
☐ Förekom AV-block grad III någon gång under övervakningsperioden?	Nej Ja -> Förläng övervakningen åtminstone över natten, tills symptomen har avklingat
Föreligger något av följande vid övervakningsperiodens slut (vid 6-timmarspunkten)? ☐ Hjärtfrekvensen < 45 slag per minut, < 55 slag per minut hos pediatrika patienter i åldern 12 år och uppåt, eller < 60 slag per minut hos barn 10 till under 12 års ålder; ☐ EKG visar nyuppkommet AV-block av grad II eller högre eller QTc-intervall ≥ 500 ms.	Nej Ja -> Förläng övervakningen åtminstone över natten, tills symptomen har avklingat
☐ Är hjärtfrekvensen vid övervakningsperiodens slut den lägsta sedan den första dosen gavs?	Nej Ja -> Förläng övervakningen med minst 2 timmar tills hjärtfrekvensen ökar
Förstadosövervakningen är klar	

BT = blodtryck; EKG = elektrokardiogram; HF = hjärtfrekvens, QTc = hjärtfrekvenskorrigerat QT-intervall.

Under behandlingen	
☐	En fullständig oftalmologisk undersökning ska genomföras hos alla patienter: • 3–4 månader efter behandlingsstart för att tidigt upptäcka synstörningar på grund av läkemedelsinducerat makulaödem • Avbryt behandlingen med fingolimod för patienter som utvecklar makulaödem. Återuppta behandlingen endast efter noggrant övervägande gällande risk/nytta
☐	Informera patienterna att de inte bör få levande vaccin under behandling med fingolimod och att andra vaccin kan bli mindre effektiva under behandlingen
☐	Instruera patienterna att rapportera tecken och symtom på infektioner omedelbart till sin förskrivare under och upp till två månader efter behandling med fingolimod. • Symtom såsom feber, influensaliknande symtom, huvudvärk åtföljt av stel nacke, ljuskänslighet, illamående, bältros och/eller förvirring eller krampanfall kan vara symptom på meningit och/eller encefalit. • Utför snabb diagnostisk utvärdering hos patient med symtom och tecken som överensstämmer med encefalit, meningit eller meningoencefalit; lämplig behandling ska initieras om det diagnostiseras ◦ Allvarliga, livshotande och ibland dödliga fall av encefalit, meningit eller meningoencefalit orsakade av herpes simplex-virus (HSV) och VZV har rapporterats under behandling med fingolimod. • Avbryt behandlingen med fingolimod för patienter med CNS-herpesinfektioner. Behandling med fingolimod bör pausas hos patienter med kryptokockmeningit, och enbart återupptas efter noggrann bedömning av specialist. • Vid misstanke om allvarliga infektioner, utvärdera patienten omedelbart och överväg att remittera till infektionsspecialist. Överväg att göra uppehåll i behandlingen och överväg noggrant risk/nytta vid eventuell återinsättning.
☐	Tänk på att vissa tillstånd kan uppstå efter en tidsbehandling: • Kryptokockmeningit (ibland med dödlig utgång) har rapporterats efter cirka 2-3 års behandling, även om det exakta sambandet med behandlingstiden inte är känt. • PML har observerats främst efter 2 års behandling eller längre. • Årliga MRT kan övervägas, särskilt för patienter som har flera riskfaktorer kopplade till PML. • Vid misstanke om PML, genomför omgående en diagnostisk MRT och avbryt behandlingen med fingolimod tills PML har uteslutits. Avbryt behandlingen permanent om PML bekräftas. • Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) har rapporterats hos patienter som behandlats med sfingosin 1-fosfat-{S1P-} receptormodulatorer, inklusive fingolimod, som utvecklade PML och därefter avbröt behandlingen. Tiden till debut av IRIS hos patienter med PML var vanligtvis från veckor till månader

Under behandlingen	
	efter att behandling med S1P- receptormodulatore avbrutits. Övervakning av utvecklingen av IRIS och lämplig behandling av den associerade inflammationen ska utföras.
☐	Kontrollera blodstatus inför insättande samt under behandling; avbryt behandlingen vid bekräftat absolut antal lymfocyter $<0.2 \times 10^9/L$, tills återhämtning inträffat.
☐	Några fall av akut leversvikt som kräver levertransplantation och kliniskt signifikant leverskada har rapporterats - I avsaknad av kliniska symtom: - ska levertransaminaser och serumbilirubin kontrolleras månad 1, 3, 6, 9 och 12 under behandling och därefter periodiskt fram till 2 månader efter avslutad behandling med fingolimod. - om levertransaminaser är större än 3 men mindre än 5 gånger den övre normalgränsen (ULN) utan ökning av serumbilirubin, bör tätare kontroller införas, inklusive mätning av serumbilirubin och alkaliskt fosfat (ALP) för att avgöra om ytterligare ökning inträffar och för att avgöra om det finns en alternativ orsak till nedsatt leverfunktion. - avbryt behandling av fingolimod om levertransaminaser är minst 5 gånger ULN eller minst 3 gånger ULN associerade med någon ökning av serumbilirubin. Leverövervakning ska fortsätta. Överväg noggrant risk/nytta vid eventuell återinsättning.
☐	För patienter med kliniska symtom på leverdysfunktion, utvärdera omedelbart och avbryt fingolimodbehandlingen om allvarlig leverskada bekräftas. Om serumnivåerna normaliseras (inklusive om en alternativ förklaring till leverdysfunktionen identifieras) kan fingolimod återinsättas om risk/nytta-bedömningen är positiv för patienten.
☐	Kvinnor ska inte bli gravida under behandling. En kvinna som blir gravid ska avbryta behandlingen. Fingolimod ska sättas ut 2 månader innan en graviditet planeras och risken för återkomst av sjukdomsaktivitet ska beaktas. En ultraljudsundersökning ska utföras och patienten ska få medicinsk rådgivning om risken fingolimods fosterskadande effekter.
☐	Informera fertila kvinnor (inklusive tonårsflickor och deras föräldrar/vårdnadshavare) om att användning av en effektiv preventivmetod rekommenderas under behandling och i minst 2 månader efter att behandlingen har avslutats. Graviditetstester ska utföras regelbundet.
☐	Informera fertila kvinnor, inklusive tonårsflickor, deras föräldrar/vårdnadshavare om de allvarliga riskerna för fostret vid behandling med fingolimod.
☐	För att bestämma effekterna av exponering för fingolimod hos gravida kvinnor med MS, uppmanas läkare att rapportera gravida patienter som kan ha behandlats med fingolimod någon gång under graviditeten (från 8 veckor före sista menstruationen och framåt) till Läkemedelsverket www.lakemedelsverket.se . Rapportering av biverkningar kan också ske genom www.lakemedelsverket.se .

Under behandlingen	
☐	Vaksamhet för basalcelscancer och andra kutana neoplasmer rekommenderas. Därför ska en hudundersökning utföras var 6:e till var 12:e månad. Om misstänkta lesioner upptäcks ska patienten remitteras till en hudläkare. ☐ Varna patienter för att vara ute i solen utan solskydd ☐ Instruera patienter att undvika samtidig behandling med ljusterapi i form av UVB-strålning eller fotokemoterapi med PUVA.
☐	Gör en årlig bedömning av risk och nytta med fingolimod för varje patient, i synnerhet hos pediatrika patienter.

Sammanfattande särskild vägledning för pediatrika patienter

Samtliga varningar, försiktighetsåtgärder och monitoreringar för vuxna är också applicerbara för pediatrika patienter. Dessutom:

Innan behandlingen påbörjas	
☐	Överväg ett fullständigt vaccinationsschema innan behandling med fingolimod påbörjas
☐	Fysisk utvecklingsbedömning enligt Tanner, samt mäta längd och vikt enligt standardbehandling.

Under behandlingen	
☐	Utför förstadosövervakning vid behandlingsstart på grund av risken för bradyarytmi
☐	Upprepa förstadosövervakningen hos pediatrika patienter när dosen ökas från 0,25 mg till 0,5 mg en gång dagligen*
☐	Fysisk utvecklingsbedömning enligt Tanner ska följas under behandlingens gång
☐	Betona vikten av att fullfölja behandlingen för patienterna, i synnerhet vad gäller behandlingsavbrott och behovet av upprepad förstadosövervakning
☐	Övervaka patienten med avseende på tecken och symtom på depression och ångest

*Den rekommenderade dosen för pediatrika patienter (i åldern 10 år och äldre) på 0,25 mg kapsel en gång om dagen (vid kroppsvikt ≤ 40 kg) eller 0,5 mg en gång om dagen (vid kroppsvikt > 40 kg ska användas vid återinsättning eftersom andra doseringar inte är rekommenderade.

Kontaktuppgifter

Vid ytterligare frågor gällande produkten eller detta utbildningsmaterial, kontakta innehavaren för godkännande av försäljning för din produkt.

Läkemedelsnamn	Innehavare av godkännande för försäljning	Kontaktuppgifter
Fingolimod Mylan	Mylan Pharmaceuticals Limited	Viatris AB Tel: 08 630 19 00 Email: info.sweden@viatris.com
Fingolimod Teva	TEVA GmbH	Teva Sweden AB Tel: 042 -12 11 00 Email: info@teva.se
Fingolimod Krka	Krka, d.d., Novo mesto	KRKA Sverige AB Tel: 08 643 67 66 Email: info.se@krka.biz
Fingolimod Accord	Accord Healthcare S.L.U.	Accord Healthcare AB Tel: 08 624 00 25 Email: sweden@accord-healthcare.com
Fingolimod Zentiva	Zentiva k.s.	Zentiva Denmark ApS Tel: +45 70701313 Email: PV-Sweden@zentiva.com
Fingolimod STADA	STADA Arzneimittel AG	STADA Nordic ApS Tel: +45 29 42 04 71 Email: pv1@stada.dk
Fingolimod AmaroX	AmaroX Pharma B.V	AmaroX Pharma B.V Tel : 046 121120 Email: safety@amaroxpharma.com
Fingolimod Tillomed	Tillomed Pharma GmbH	Tillomed Pharma GmbH Tel: +44 (0)800 9706115 Email: pvuk@tillomed.com
Fingolimod Glenmark	Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB	Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB Propellergatan 2 SE-211 15 Malmö Tel: +46 40 354810 Email: Info@glenmarkpharma.se
Fingolimod Reddy	Reddy Holding GmbH	Tel: 08 124 005 29 E-mail: SafetyDRL.Sweden@pharmalex.com
Fingolimod Medical Valley	Medical Valley Invest AB	Medical Valley Invest AB Email: safety@medicalvalley.se Phone: +46 40 122131

Detta utbildningsmaterial uppfyller villkoren för försäljning av ovan listade läkemedel. Produktresumén utgör en del av utbildningsmaterialet och är avsedd att läsas tillsammans med övriga delar. För fullständig produktresumé, se "läkemedelsfakta" på Lakemedelsverket.se eller Fass.se.

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket: www.lakemedelsverket.se.